

VIH - VHB

L'adjuvant CPG 7909 **améliore** l'immunogénicité du vaccin contre l'hépatite B chez les patients infectés par le VIH

9

Stanislas Pol
Unité d'hépatologie
Hôpital Necker (Paris)



CPG 7909 adjuvant
improves hepatitis B
virus vaccine
seroprotection
in antiretroviral-treated
HIV-infected adults

Cooper C.L., David H.L.,
Angel J.B., Morris M.L.,
Elfer S.M., Seguin I.,
Krieg A.M., Cameron D.W.
AIDS, 2005, 19,
1473-1479

Une équipe nord-américaine a évalué l'efficacité du CPG 7909 comme adjuvant du vaccin Engerix B chez des sujets infectés par le VIH sous traitement antirétroviral n'ayant pas répondu à une vaccination antérieure.

L'étude parue dans AIDS évalue l'efficacité d'un oligo-déoxy-nucléotide de synthèse, le CPG 7909, contenant des motifs immuno-stimulants CPG, comme adjuvant du vaccin Engerix B. Un essai contrôlé, randomisé en double aveugle a été mené pour en déterminer la tolérance et l'immunogénicité chez des sujets infectés par le VIH sous traitement antirétroviral efficace, et dont la moitié n'avait pas répondu à une vaccination antérieure.

Les sujets ont reçu une vaccination à 0, 1 et 2 mois avec une double dose d'Engérix B (soit un total, à chaque injection, de 40 µg d'antigène HBs adsorbés sur de l'hydroxyde d'alu-

mine) en association ou non avec 1 mg de CPG 7909. Les sujets immunisés (anticorps anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) ont reçu le CPG 7909 seul ou du chlorure de sodium. La tolérance, les titres d'anti-HBs et les réponses prolifératives lymphocytaires spécifiques de l'antigène HBs ont été évalués sur une période de 12 mois.

La vaccination avec l'Engérix B associée ou non à l'immuno-stimulant, était bien tolérée sur un plan local et général. La viro-suppression VIH et le taux de CD4 étaient maintenus. Les anticorps anti-HBs étaient significativement supérieurs chez les vaccinés recevant le CPG 7909 après la seconde dose; l'immunogénicité (anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) à 6 et 8 semaines et à 12 mois était significativement plus élevée chez les sujets recevant le CPG 7909 (89, 89 et 100 % respectivement) que chez les sujets contrôles

(53, 42 et 63 %). Les réponses prolifératives lymphocytaires spécifiques étaient significativement supérieures jusqu'à 12 mois après la vaccination chez les sujets ayant reçu l'immunostimulant.

Ainsi, chez les patients infectés par le VIH, l'addition du CPG 7909 à la vaccination anti-VHB permet d'obtenir une séro-protection anti-VHB plus élevée et plus prolongée. L'immunostimulant augmente les réponses spécifiques anti-VHB au vaccin. Ces résultats confirment le rôle potentiel adjuvant du CPG 7909 dans les populations peu répondeuses au vaccin, incluant les patients vivant avec le VIH.

Effets indésirables

Les adjuvants augmentent les réponses immunes antigène spécifique par l'amélioration de la localisation physique et de la présentation de l'antigène et par l'induction des réponses immunes inflammatoires et innées. Les oligodéoxy-nucléotides synthétiques contenant des motifs CPG sont des stimulants puissants des réponses immunes innées qui agissent comme agonistes du récepteur immun *toll-like receptor* 9 (TLR 9) ; ils stimulent de façon puissante les réponses immunes TH1 quand ils sont administrés avec un nombre important d'antigènes incluant l'antigène HBs chez la souris ou chez le primate. L'efficacité pré-clinique des oligonucleotides CPG dans les situations d'immunosuppression a été démontrée dans le modèle de l'infection par le SIV chez le macaque rhésus. Cette étude randomisée a concerné 38 sujets non immuns pour le VHB (19 séronégatifs non vaccinés et 19 non répondeurs au vaccin) et 20 sujets immuns (anti-HBs \geq 10 mUI/ml) ayant reçu au moins 1 injection dans l'étude. Tous les patients, sauf un, ont terminé l'étude qui n'a pas identifié de problème de tolérance hormis les classiques douleurs au point d'injection et syndromes pseudo-grippaux associés à la vaccination, majorés par l'adjuvant CPG 7909. Trois événements indésirables sérieux sont survenus : un angor deux mois après, une inflammation pelvienne 16 jours après l'association vaccin-CPG 7909, et une thrombose portale avec bactériémie 7 mois après une vaccination seule. Il est difficile de rapporter ces événements indésirables au schéma thérapeutique.

VIH

Il n'y a pas eu de signe suggérant l'induction d'une auto-immunité. Sur le plan immunologique, il n'y a pas eu de variation significative de la charge virale VIH ou du niveau de CD4. Chez le patient infecté par le VIH, l'une des inquiétudes de l'utilisation des oligonucleotides CPG était une modification de l'histoire naturelle VIH. Plusieurs études ont montré que la stimulation du TLR 9 par des oligonucleotides CPG pouvait activer la transcription du LTR VIH, entraînant une augmentation de la réplication VIH, *in vitro* chez les souris transgéniques, et apparemment *in vivo* chez l'homme. Ceci faisait craindre des dangers potentiels du TLR 9 *in vivo* chez l'homme. Dans cette étude, chez les patients bien contrôlés par une multithérapie anti-rétrovirale. Les CD4 ont néanmoins diminué de façon provisoire. Les auteurs concluent que la stimulation *in vivo* du TLR 9 avec des faibles doses de CPG 7909 n'induit pas d'augmentation de la virémie VIH en présence de traitement antirétroviral.

Immunogénicité vaccinale

L'amélioration de l'immunogénicité vaccinale par le CPG 7909 est attestée par la présence et la persistance jusqu'à 48 semaines chez tous les sujets vaccinés, d'anticorps anti-HBs (contre 89 % chez les vaccinés seuls) avec des titres significativement supérieurs au-delà de la 2^e semaine suivant la 3^e injection. Chez les sujets immuns, le CPG 7909 ne modifiait pas significativement le titre d'anti-HBs qui est resté stable. A noter qu'une diminution transitoire du taux total de lymphocytes et de CD4 le jour suivant la première, la deuxième et la troisième injection d'Engérix B en association avec le CPG 7909 a été notée, sans retentissement cliniquement significatif et avec un retour aux valeurs de base. Les réponses prolifératives lymphocytaires *ex vivo* à l'antigène HBs étaient significativement plus élevées dans le cadre d'une association de la vaccination au CPG 7909 à 4, 8, 12, 24 et 48 semaines.

Ce travail confirme la tolérance satisfaisante comme adjuvant vaccinal du CPG 7909 chez des sujets infectés par le VIH et contrôlés par

Chez les patients infectés par le VIH, l'addition du CPG 7909 à la vaccination anti-VHB permet d'obtenir une séro-protection anti-VHB plus élevée et plus prolongée

une multithérapie antirétrovirale, comme cela avait été précédemment rapporté chez des volontaires adultes sains en association avec l'Engérix B. L'immunogénécité accrue de la vaccination antivirale B en association au CPG 7909 est un indiscutable bénéfice pour les patients infectés par le VIH. En effet, même si le renforcement des doses vaccinales a permis d'améliorer l'immunogénécité des vaccins, des patients non répondeurs ou faibles répondeurs persistent, et l'infection par le VIH risque d'entraîner une décroissance plus rapide des anticorps anti-HBs. Etant donné la fréquence de l'infection virale B dans la population infectée par le VIH en France (7 %), et la diminution des mesures préventives de transmission virale (VIH, VHB ou du VHC) dans la population infectée par le VIH, un tel avantage fait peu de doute – d'autant que la cirrhose virale B est plus rapidement compliquée dans le cadre de la coinfection VIH que dans le cadre de la mono-infection.

En résumé, le CPG 7909, oligo-nucléotide synthétique, améliore l'immunogénécité du vac-

cin contre l'hépatite B chez les patients infectés par le VIH, traités par antirétroviraux. On pourrait discuter son utilisation dans les stratégies vaccinales qu'il faut impérativement renforcer dans le cadre de l'infection VIH, chez les patients

naïfs d'exposition au virus de l'hépatite B mais aussi chez les non répondeurs à une vaccination antérieure. Ces immuno-stimulants constituent aussi un adjuvant intéressant pour les vaccinations dans les populations faibles ou non répondeuses représentant 10 à 15 % de la population générale, et pourraient constituer une aide supplémentaire dans les démarches de vaccinothérapie utilisant des vaccins protéiques ou des vaccins ADN. - Stanislas Pol

La stimulation in vivo du TLR 9 avec de faibles doses de CPG 7909 n'induit pas d'augmentation de la virémie VIH en présence de traitement antirétroviral